

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-179562

(43)Date of publication of application : 26.06.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/05  
A61K 9/107  
A61K 31/167  
A61K 47/24  
A61K 47/44

(21)Application number : 2000-379954

(71)Applicant : TOWA YAKUHIN KK

(22)Date of filing : 14.12.2000

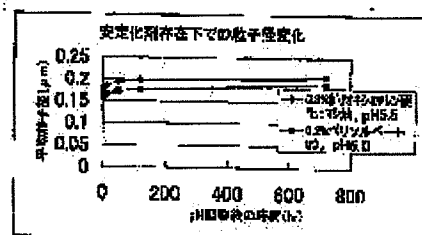
(72)Inventor : YAMADA NOBORU  
KAJIWARA KENICHI  
YASUDA HITOSHI

## (54) STABLE PAINLESS PROPOFOL FAT EMULSION FOR INTRAVENOUS INJECTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To enhance the storage stability of a propofol fat emulsion containing lidocaine in order to reduce vascular pains during injection which are adverse effects of a propofol fat emulsion for intravenous injection.

SOLUTION: This fat emulsion is obtained by previously adding lidocaine to an oily phase ingredient containing the propofol, emulsifying the resultant mixture in water, providing an emulsion, previously adding a surfactant having  $\geq 10$  HLB as a stabilizer to an aqueous phase or subsequently adding the surfactant to the resultant emulsion and regulating the pH of the emulsion within the range of 3.0-6.5 in the presence of the stabilizer.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-179562

(P2002-179562A)

(43) 公開日 平成14年6月26日 (2002.6.26)

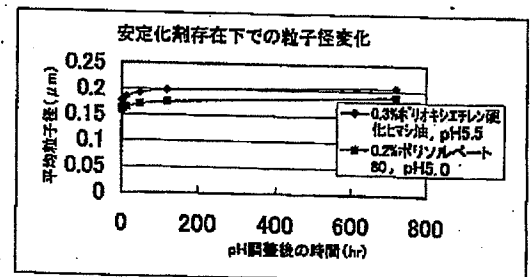
(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/05		A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
9/107		9/107	4 C 2 0 6
31/167		31/167	
47/24		47/24	
47/44		47/44	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)			
(21) 出願番号	特願2000-379954(P2000-379954)	(71) 出願人	591040753 東和薬品株式会社 大阪府門真市新橋町2番11号
(22) 出願日	平成12年12月14日 (2000.12.14)	(72) 発明者	山田 昇 大阪府門真市一番町26番7号 東和薬品株式会社中央研究所内
		(72) 発明者	梶原 健一 大阪府門真市一番町26番7号 東和薬品株式会社中央研究所内
		(74) 代理人	100060368 弁理士 赤岡 迪夫
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 安定な静注用無痛プロポフォール脂肪乳剤

(57) 【要約】

【課題】 静注用プロポフォール脂肪乳剤の副作用である注射時の血管痛を軽減するためリドカインを含んでいる脂肪乳剤の貯蔵安定性を高める。

【解決手段】 プロポフォールを含んでいる油相成分にあらかじめリドカインを添加し、これを水中に乳化して乳化液を得る。安定化剤としてHLB10以上の界面活性剤をあらかじめ水相に添加するか、または乳化液へ後から添加し、安定化剤の存在下で乳化液のpHを3.0～6.5の範囲に調節する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】プロポールおよび無痛化に有効量のリドカインを含有するo/w型エマルジョンよりなり、該エマルジョンは安定化剤として水相に含まれるHLB10以上の親水性界面活性剤の存在下pH3.0～6.5に調節されていることを特徴とする安定な静注用無痛プロポール脂肪乳剤。

【請求項2】最終濃度において、植物油5～20w/v%、リン脂質0.5～5.0w/v%、プロポール0.5～2.0w/v%、リドカイン0.1～0.5wt/v%、安定化剤0.05～0.5wt/v%を含んでいる請求項1の脂肪乳剤。

【請求項3】非電解質等張化剤をさらに含んでいる請求項2の脂肪乳剤。

【請求項4】油性成分の平均粒子径が0.3μm以下である請求項1ないし3のいずれかの脂肪乳剤。

【請求項5】植物油およびリン脂質よりなる油相成分へあらかじめ所定量のプロポールおよび無痛化有効量のリドカインを溶解し、これを水中に乳化した後乳化液へHLB10以上の親水性界面活性剤の安定化有効量を添加するか、またはあらかじめ前記界面活性剤の安定化有効量を含んでいる水中に乳化し、最後に乳化液のpHを3.0～6.5に調節することを特徴とする安定な静注用無痛プロポール脂肪乳剤の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【技術分野および背景技術】本発明は、プロポールの静注用脂肪乳剤に関する。特に本発明は、該製剤の静注時に副作用として発現する血管痛を緩和するためリドカインを添加することによる製剤の不安定化を防止する技術に関する。

【0002】プロポール（化学名2,6-ジイソプロピルフェノール）は、水に溶けない油性薬物であるため、脂肪乳剤として、静注用全身麻酔剤および近年は静注用鎮静剤として使用されている。この脂肪乳剤は速やかな麻酔導入、速やかな覚醒、覚醒後の吐き気、嘔吐等の不快感が少ない等の特徴を有し、外科手術に広く使用されており、近年は集中治療室等において鎮静目的にも使用されている。しかしながらプロポール脂肪乳剤には、静注時高い頻度で強い血管痛が発現する副作用が多く報告されている。W. Klemment, J. O. Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 281-284参照。

【0003】この血管痛を緩和するため、4℃に冷却して静注する、塩酸リドカイン又はメシル酸ナフアモスタットと混注する、投与数分前にフェンタニルなどの麻薬を静注するなどを含む各種方法が知られている。しかしながらこれら方法は単独で用いても十分な効果はなく、煩雑で簡便性に欠ける。このうち塩酸リドカインとの混

注、具体的には市販1%プロポール乳剤9容量に対して1%もしくは2%塩酸リドカイン注射液約1容量を注射筒内で無菌的に混合し、速かに静注する方法が比較的簡便であり、かつ比較的良好な血管痛軽減効果が得られることから、臨床的に最も一般的に採用されている方法である。しかしながら脂肪乳剤への塩酸リドカイン注射液の混合は乳剤の安定性を著しく害し、脂肪粒子が凝集して静脈内投与に適さない大きさまで粗大化するので、混合液は調製後速かに例えば30分以内に投与する必要がある。

【0004】そのため無痛化のためリドカインをあらかじめ含んでいるが、長期間保存に安定な静注用プロポール脂肪乳剤の提供が望まれる。

## 【0005】

【本発明の概要】本発明は上記要望を満たす。そのため本発明は、プロポールおよび無痛化のためのリドカインを含有するo/w型のエマルジョンを形成し、該エマルジョンは安定化剤として水相に含まれるHLB10以上の親水性界面活性剤の存在下pH3.0～6.5に調節されていることを特徴とする安定な静注用無痛プロポール脂肪乳剤を提供する。

## 【0006】

【詳論】前述したように、市販の静注用プロポール脂肪乳剤へ塩酸リドカイン注射液を混合すると乳剤の安定性が急速に失われることが以前から報告されている。E. E. M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51: 815-818参照。本発明者らの追試においても、市販1%プロポール乳剤に2%塩酸リドカイン注射液を1/10容量または1/20容量を添加混合すると、混合液の液性が酸性に変化し、それとともに乳剤の粒子径が速かに増大することを認めた。この時添加したリドカインの60%（1/10容量の場合）又は62.5%（1/20容量の場合）が水相中に存在した。図1は1/10容量添加した場合の粒子径の経時変化を示すグラフである。

【0007】そのため製剤中のリドカイン最終濃度が0.05～0.25%（w/v）になるようにプロポールと共にリドカイン（遊離塩基を指す。他において同じ。）をあらかじめ油相成分に溶解し、これを乳化して乳剤としたところ、その時の乳剤のpHは8.0～8.5の範囲内にあり、乳剤の安定性は満足であった。しかし水相に存在する添加リドカインの割合は僅か10%程度に過ぎなかった。リドカインが乳剤の静注によって発現する血管痛を効果的に緩和するためにはその水相中の濃度が有効濃度に達していなければならないと考えられるので、pH調節によって油相成分へ添加したリドカインの水相中の存在割合（分配率）を調べ、図2に示す結果を得た。これによるとpH7.0以上では水相中に存在する割合は添加量の50%以下であるのに対し、酸性側特にpH6.0以下では80%以上であった。

【0008】このpH調節した乳剤の保存安定性を調べるため、上の乳剤をpH5.5に調節し、室温で放置したところ乳剤の粒子径が経時的に増大し、24時間後には乳剤は油相と水相に相分離することがわかった。図3参照。

【0009】本発明者らは、乳剤のpHを酸性側に調節することによって生ずる安定性の低下は安定化剤の使用

によって防止することができると考え、プロポール1w/v%、リドカイン0.2w/v%を含有する脂肪乳剤（基剤として大豆油10%含有）を調製し、これに各種界面活性剤を最終濃度0.15w/v%になるように加え、塩酸でpH5.5に調節した後室温で3時間放置した時の平均粒子径を測定し、表1に示す結果を得た。

【0010】

表 1

pH5.5における安定化剤の効果：

安定化剤	HLB	粒子径 ( $\mu\text{m}$ )	効果
無添加・無処理 (pH8.4)	—	0.146	—
無添加 (対照: pH5.5)	—	3.906	×
ポリソルベート80	15	0.161	○
HCO-60 (ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油)	14	0.190	○
ラウリル硫酸ナトリウム	40	0.153	○
塩化ベンザルコニウム	—	0.231	○
モノヤシ脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタン	17	0.174	○
モノラウリン酸デカグリセリル	15.5	0.168	○
ポリオキシエチレン(15)オレイルエーテル	16	0.165	○
モノオレイン酸ソルビタン	8.6	3.599	×
セスキオレイン酸ソルビタン	4.5	4.099	×
モノステアリン酸グリセリル	4.0	3.105	×
モノオレイン酸オキシエチレン(5)グリセリル	9.5	3.322	×

【0011】これらの結果から、安定化剤としてHLB10以上の親水性（水溶性）界面活性剤が有効であることが明らかになった。確認のため安定化剤としてHLB10以上の親水性界面活性剤を含んでいる乳剤において添加したリドカインが水相中に存在する割合に対するpHの影響を調べたところ、pH調節前（pH8.3）において添加量の15%未満のリドカインが水相中に存在するに過ぎないが、pH5.5では添加量の85%以上が水相中に存在していた。このことは本発明により、乳剤の安定性に悪影響することなく水相中のリドカイン濃度を無痛化に有効なレベルに維持することがはじめて可能になったことを意味する。

【0012】本発明の静注用プロポフォル脂肪乳剤は、所定量のプロポフォルおよびリドカインを予め溶解した油相成分を注射用蒸留水中に乳化し、これへ安定化剤を混合した後pHを3.0～6.5、好ましくは4.0～5.5の範囲内に調節することによって製造することができる。乳化後安定化剤を添加する代りに、注射用蒸留水へ安定化剤をあらかじめ添加し、その中へ上記油相成分を乳化しても良い。いずれの場合でもpH調節

時に安定化剤が存在することが必要である。

【0013】静注用プロポフォル脂肪乳剤は市販されており、その製造法も公知である。本発明による脂肪乳剤の製造法は、油相成分へあらかじめリドカインを添加すること、乳化前の水相または乳化後の乳剤へ安定化剤を添加すること、および最後に乳剤のpH調節を行うことを除き、公知方法によることができる。

【0014】油相成分の基剤は植物油である。精製大豆油が一般的であるが、綿実油、オリーブ油などの他の植物油を使用しても良い。油相成分はさら乳化剤を含む。この目的に使用される乳化剤は卵黄レシチンのような天然リン脂質が一般的である。レシチンは水に不溶であり、本発明において使用する安定化剤とは明らかに区別され、その機能を果たし得ない。リン脂質は植物油100重量部あたり5～50重量部使用される。リン脂質はプロポフォルおよびリドカインと共に必要あれば加温して植物油に溶解される。この油相成分を注射用蒸留水中に乳化した後、安定化剤としてHLB10以上の界面活性剤を乳化液へ加えるか、または予め安定化剤を溶解した注射用蒸留水中に前記油相成分を乳化する。最後に

乳化液をpHを3.0～6.5へ調節して本発明の静注用プロポフォル脂肪乳剤が製造される。脂肪乳剤の脂肪粒子径は微小(0.3 $\mu$ m以下)でなければならないので、一旦粗乳化した後超高压乳化機等を用いて脂肪粒子をさらに微小化するのが好ましい。

【0015】最終製品中の各成分の最終濃度は、植物油5～20w/v%, リン脂質0.5～5.0wt/v%, プロポフォル0.5～2.0wt/v%, リドカイン0.1～0.5wt/v%, 安定化剤0.05～0.5wt/v%が好ましく、典型的には、植物油10wt/v%, リン脂質1.2wt/v%, プロポフォル1.0wt/v%, リドカイン0.2wt/v%, 安定化剤0.2～0.3wt/v%を含むであろう。乳剤は、等張化のためグリセリンのような非電解質等張化剤を含むことができる。

【0016】

【実施例】以下の実施例は例証目的であり、限定ではない。

【0017】実施例1

精製大豆油25gと精製卵黄レシチン(キュービー(株)製)3gを70℃で混合し、さらに70℃で加温を続けながらプロポフォル(Cilag社製)2.5gと、リドカイン(Sigma社製)0.5gを混合し、油相成分を調製した。別に75℃に加温した注射用蒸留水213gと濃グリセリン5.5gを混合し、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコーケミカル社製HCO-60)0.375gを加えて溶解した。この水溶液をホモミキサーで攪拌しながら上の油相成分を徐々に加え、粗乳化した。得られた粗乳化物を超高压乳化機(日本BEE社製 Mini DeBEE)を用

いて2500kg/cm<sup>2</sup>の圧力下3回循環させることにより微小乳剤を得た。この乳剤を10%乳酸によってpH5.5に調節し、目的とする静注用プロポフォル脂肪乳剤を得た。この製剤について室温における安定性試験を行い図4に示す結果を得た。pH調節後平均粒子径の経時変化は僅かであった。

【0018】実施例2

実施例1の油相成分を、75℃に加熱した注射用蒸留水211gおよび濃グリセリン5.5gの混合液中に徐々に加え、ホモミキサーで攪拌しながら粗乳化した。この粗乳化物を上の超高压乳化機を用いて2000kg/cm<sup>2</sup>の圧力下4回循環させることによって微小乳剤を得た。この微小乳剤100mlに10%ポリソルベート80水溶液2.0mlを加えた後、0.1N塩酸にてpH5.0に調節し、目的とする静注用プロポフォル脂肪乳剤を得た。同様に行った安定性試験の結果を図4に示す。pH調節後の平均粒子径の経時変化は僅かであった。

【図面の簡単な説明】

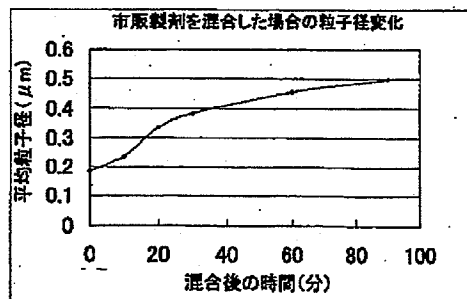
【図1】市販静注用プロポフォル脂肪乳剤へ2%塩酸リドカイン注射液を混合した時の粒子径の経時的変化を示すグラフ。

【図2】あらかじめリドカインを油相成分に溶解した後乳化して得られるプロポフォル脂肪乳剤の水相中のリドカイン分配率とpHの関係を示すグラフ。

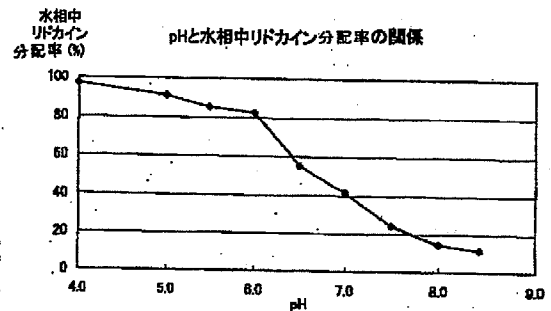
【図3】安定化剤不存在下のプロポフォル脂肪乳剤のpH5.5における粒子径の経時的変化を示すグラフ。

【図4】安定化剤存在下のプロポフォル脂肪乳剤のpH5.5または5.0における粒子径の経時的変化を示すグラフ。

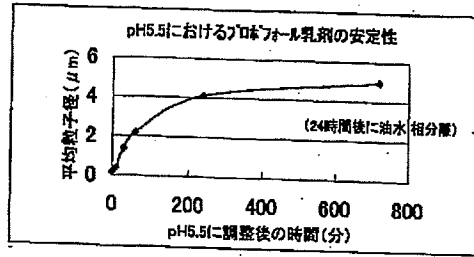
【図1】



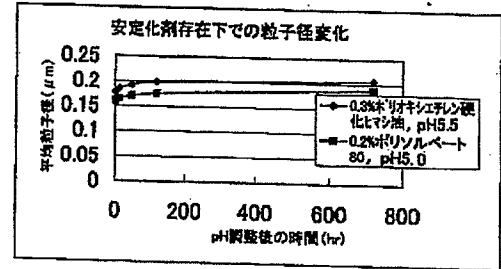
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 安田 均  
大阪府門真市一番町26番7号 東和薬品株  
式会社中央研究所内

Fターム(参考) 4C076 AA16 BB13 CC01 DD63 EE53  
FF56 FF67 GG41  
4C206 AA01 AA02 CA16 GA31 NA08  
ZA04 ZA08